

再審査報告書

平成 29 年 11 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	デュオトラバ配合点眼液
有 効 成 分 名	トラボプロスト、チモロールマレイン酸塩
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	緑内障、高眼圧症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1 回 1 滴、1 日 1 回点眼する。
承 認 年 月 日	平成 22 年 4 月 16 日
再 審 査 期 間	6 年
備 考	平成 29 年 4 月 1 日に、日本アルコン株式会社から申請者に製造販売承認権が承継された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、デュオトラバ配合点眼液（以下、「本剤」）の日常診療下における安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例（解析対象症例）数を 300 例とし、平成 23 年 3 月～平成 27 年 2 月までに中央登録方式にて実施され、国内 138 施設から 891 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 891 例から、登録後に来院のない（安全性データがない）10 例を除外した 881 例が安全性解析対象とされた。副作用発現率は 27.8 %（245/881 例）であった。器官別大分類別の主な副作用は、眼障害（23.0 %、203/881 例）、皮膚および皮下組織障害（8.9 %、78/881 例）であった。基本語別の主な副作用は、多毛症（78 件）、眼瞼色素沈着（66 件）、点状角膜炎（45 件）、眼充血（39 件）、虹彩色素過剰（37 件）、結膜充血（32 件）であった。重篤な副作用は、心筋虚血、潰瘍性角膜炎、房室ブロック、緑内障及びリンパ腫の 5 件で、緑内障以外の転帰は軽快又は回復であった。緑内障については未回復であったが、本剤の投与が継続された。なお、安全性解析対象から除外した 10 例には、副作用の報告はなかった。本調査の副作用発現率（27.8 %）は、承認時までの臨床試験の副作用発現率 29.1 %と比較して高くなる傾向はなく、発現した副作用の種類も同様であった。

重点調査項目として、眼の充血、虹彩色調変化、眼周囲の多毛化、眼瞼色素沈着、角膜上皮障害、循環器系の有害事象が設定されたが、本剤との関連性や他の要因による発現の可能性、症例の詳細、発現状況等を総合的に検討した結果、添付文書改訂等の安全対策上の措置は不要と判断した。

背景因子別の副作用について検討され、合併症（眼以外）の有無別で副作用発現率に有意差が認められた。合併症（眼以外）ありで 38.4 %（104/271 例）、なしで 22.5 %（122/543 例）であっ

た。合併症（眼以外）ありで生じた主な副作用は、多毛症（37 件）、眼瞼色素沈着（36 件）、点状角膜炎（19 件）、眼充血（18 件）、虹彩色素過剰及び結膜充血（各 14 件）であり、既に添付文書の使用上の注意の項に記載し、注意喚起している。合併症（眼以外）なしで生じた副作用は、ありで生じた副作用と同様であった。

申請者は、本調査の結果、本剤の安全性について特記すべき事項は認められなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性解析対象 881 例から計 8 例（調査対象外の疾患例 2 例、登録違反例 1 例、投与後観察データ未記載 3 例、投与期間中眼圧データ未記載例 2 例）を除外した 873 例が有効性解析対象とされた。

有効性については、投与開始時から投与終了時又は投与中止時の眼圧コントロールの状況を調査担当医師が「有効」、「無効」又は「判定不能」で判定した。有効性解析対象のうち有効性評価未記載の 9 例を除外した有効症例率は 83.0 %（717/864 例）であった。

また、眼圧の推移が検討された結果、平均眼圧が本剤投与前の 17.6 mmHg から投与 1 カ月後に 14.5 mmHg へ低下し、投与 24 カ月まで 14.2 mmHg～14.9 mmHg の間で推移した。眼圧下降値は投与 1 カ月後で -3.1 mmHg であり、その後投与 24 カ月まで -2.6 mmHg～-3.4 mmHg の間で推移した。

背景因子別の有効性について検討され、前治療薬の有無別で有意差が認められた。前治療薬ありでは 80.4 %（547/680 例）、なしでは 92.3 %（168/182 例）であった。前治療薬ありの患者は本剤投与開始前に既に眼圧がコントロールされているため本剤投与前の眼圧が低く、眼圧の下降値、下降割合は低くなる傾向にあり、有効性の判定においても低く判定された可能性が考えられた。しかし、前治療薬ありの有効率は 80.4 %であり、有効性上の問題は認められなかった。

申請者は、本剤の有効性に関して、問題となる事項は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

本調査において、小児（15 歳未満）及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：副作用発現率は 27.8 %（153/550 例）であり、非高齢者（65 歳未満）の 27.8 %（92/331 例）と同様であった。有効率は 81.5 %（436/535 例）であり、非高齢者の 85.4 %（281/329 例）と有意差は認められなかった。

腎機能障害患者：副作用発現率は 50.0 %（2/4 例）であり、腎機能障害なしの 27.7 %（243/876 例）と有意差は認められなかった。主な副作用は眼障害（眼瞼色素沈着、眼瞼溝深化、点状角膜炎）であり、いずれも重篤ではなかった。有効率は 75.0 %（3/4 例）であり、腎機能障害なしの 83.0 %（713/859 例）と有意差は認められなかった。

肝機能障害患者：副作用発現率は 25.0 %（2/8 例）であり、肝機能障害なしの 27.9 %（243/872 例）と有意差は認められなかった。主な副作用は、多毛症及び結膜充血であり、いずれも重篤ではなかった。有効率は 71.4 %（5/7 例）であり、肝機能障害なしの 83.1 %（711/856 例）と有意差

は認められなかった。

申請者は、特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性に関して、問題となる事項は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告した副作用・感染症の症例（外国症例を除く）は 16 例 17 件（自発報告 11 例 12 件、文献・学会報告なし、特定使用成績調査 5 例 5 件）あり、既知・重篤症例は 10 例 10 件、未知・重篤症例は 7 例 7 件あった。

器官別大分類別の副作用は、心臓障害（6 例 6 件）、眼障害（4 例 4 件）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（3 例 3 件）等であった。

未知・重篤症例の器官別大分類別の副作用は、心臓障害（3 例 3 件）、眼障害（2 例 2 件）、一般・全身障害および投与部位の状態、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（各 1 例 1 件）であった。これらの内訳は、心臓障害の徐脈（2 件）、眼障害の緑内障、潰瘍性角膜炎、心臓障害の心筋虚血、一般・全身障害および投与部位の状態の死亡、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）のリンパ腫が各 1 件であった。

申請者は、既知・重篤な副作用は既に添付文書で注意喚起しており、入手した情報では現時点で更なる安全対策上の措置は不要と判断し、引き続き同様の事象の収集に努めると説明した。また申請者は、その他の予測できない副作用についても、入手した情報では現時点で添付文書改訂等の安全対策上の措置は不要と判断し、引き続き同様の事象の収集に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中、他剤との相互作用が疑われた症例はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に国内では安全性に関する重大な措置はなかった。

再審査期間中に機構に報告した国外の措置は 1 件あった。欧州医薬品庁の欧州医薬品安全性監視作業部会は、眼科用 β 遮断薬（単一成分及び配合剤）の製品情報について、製品概要、添付文書等において、全身性の副作用に関する記載を欧州連合内で一致させるべきであると勧告した。

申請者は、本剤の添付文書は本剤の臨床試験成績及び本剤と同一有効成分を含む点眼剤（国内市販品）の添付文書内容に基づいて記載しており、勧告された全身移行性、呼吸器及び心血管系の副作用、薬物相互作用に関する内容については、禁忌及び使用上の注意の項で注意喚起していることや、国内の副作用集積状況等を考慮し、本剤の添付文書改訂等の安全対策上の追加の措置は不要と判断したと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告した研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上